

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. Pierre GAUTIER

Directeur de thèse: Dr R. MARTIN-DUPAN P.-D.

L'endocardite infectieuse subaiguë et son traitement

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

John GIANOPOULOS

de

NEW-JERSEY

Thèse No 2422

GENÈVE

Editions Médecine et Hygiène

1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. Pierre GAUTIER

Directeur de thèse: Dr R. MARTIN-DUPAN P.-D.

L'endocardite infectieuse subaiguë et son traitement

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

John GIANOPOULOS

de

NEW-JERSEY

Thèse No 2422



GENÈVE

Editions Médecine et Hygiène

1957

*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2422

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse subaiguë que nous avons choisie pour sujet de cette thèse, a, de tous temps, constitué pour le praticien, un problème très grave. En fait, elle posait à sa sagacité deux problèmes d'égale importance: le début de la maladie est si insidieux, que le diagnostic peut, à ce stade, être très délicat, et sa symptomatologie est si banale, qu'il peut s'égarer vers plusieurs maladies. Or, un diagnostic précoce est d'une importance primordiale pour le succès du traitement. L'autre problème est celui du traitement, qui qui n'autorisa quelque espoir en l'avenir que depuis la découverte des sulfamidés, vers 1940.

Auparavant, le diagnostic d'endocardite infectieuse entraînait pratiquement de la part du médecin une condamnation sans espoir. En effet, le traitement n'était jusqu'alors que désespéré, les rares guérisons ne pouvant être attribuées qu'au seul hasard. La mortalité n'était d'ailleurs pas loin d'atteindre 100%.

La thérapeutique moderne par la pénicilline et les antibiotiques a heureusement abaissé déjà cette proportion aux environs de 25 %, et les progrès du laboratoire qui peut seul assurer, dans chaque cas, un choix efficace parmi les divers antibiotiques, permet d'espérer qu'à l'avenir, le pourcentage des échecs diminuera encore sensiblement.

Nous nous sommes donc fixé pour but, dans ce travail, d'étudier l'endocardite infectieuse subaiguë dans tous ces aspects, et de passer en revue les diverses thérapeutiques dont nous disposons aujourd'hui, en en précisant les applications.

Nous pourrions, en terminant, rapporter deux cas d'endocardite infectieuse subaiguë chez l'enfant, l'une greffée sur une malformation cardiaque congénitale prédisposante, l'autre apparue spontanément à l'âge de douze ans. Un traitement énergique à la pénicilline et aux antibiotiques institué d'emblée remporta dans les deux cas, une victoire de haute lutte, mais les deux enfants conservent une lésion cardiaque qui, si elle est, pour l'instant, compensée, constitue néanmoins pour leur avenir, un sérieux handicap.

Définition

La maladie consiste en une infection microbienne des valvules du coeur et parfois de tout l'endocarde, accompagnée de symptômes éloignés de dissémination septique et de symptômes généraux de toxi-infection.

Elle est caractérisée par une fièvre prolongée aux environs de 38°, un ou plusieurs souffles cardiaques, de la bactériémie décelée par les hémocultures, de l'anémie hypochrôme aux environs de 3.000.000, de la splénomégalie et des phénomènes d'embolisation.

L'endocardite infectieuse comporte une forme aiguë, complication d'une maladie infectieuse, une forme subaiguë et une forme lente, selon la durée d'évolution. (LIBMAN, E. et FRIEDBERG, C.K.) (1).

Etiologie

90 à 95 % des cas d'endocardite infectieuse subaiguë sont dus à des streptocoques non hémolytiques, soit le type: Streptococcus viridans, de Schottmüller, soit le type: Streptococcus anhémosticus. C'est habituellement le streptococcus viridans qui est responsable.

Parmi les autres microorganismes qui peuvent provoquer la maladie, on rencontre l'Entérocoque (Streptococcus faecalis ou Str. enterogenes), le Staphylococcus albus, l'Hemophilus influenzae ou parainfluenzae, le bacille de Friedländer, le gonocoque, le méningocoque, d'autres encore.

L'organisme responsable peut habituellement être isolé du courant sanguin par hémoculture. Celle-ci est positive la première fois déjà dans 86% des cas, la deuxième fois dans 10% des cas, la quatrième fois seulement dans 0,5% des cas. (BRAMWELL, C.(2). DONZELOT, KAUFMANN, LE BOZEC et ESCALLE (3) dont la statistique comprend 202 cas, ont pourtant rencontré une hémoculture dans 30% des cas.

Les germes se rencontrent aussi dans les végétations valvulaires.

Causes prédisposantes

L'endocardite infectieuse subaiguë atteint habituellement des patients qui sont déjà porteurs d'une lésion cardiaque pré-existante, le plus souvent minime et jusqu'alors bien supportée. DONZELOT, KAUFMANN, LE BOZEC et ESCALLE (op. cit.) ont rencontré 93% cas où l'endocardite s'est greffée sur une lésion cardiaque antérieure;

dans 79% des cas, il s'agissait d'une cardiopathie valvulaire acquise, généralement rhumatismale et dans 53% des cas, d'une insuffisance aortique. Dans 13% des cas enfin, il s'agissait d'une malformation congénitale du coeur. (voir à ce sujet GELFMAN et LEVINE) (4). Cette dernière occupe souvent les valvules d'un orifice ou en défaut du septum interventriculaire ou une persistance du canal artériel. Dans ce dernier cas, sa ligature opératoire suffit souvent à juguler l'infection sans thérapeutique antiinfectieuse. La pénicilline diminue toutefois les risques opératoires.

Des lésions d'artériosclérose valvulaire sont aussi un facteur prédisposant (ZENIAN (5) et WILLIUS (6), de même des lésions syphilitiques, (ibidem).

Diverses infections peuvent constituer une cause déterminante de l'endocardite infectieuse subaiguë, entre autres une extraction dentaire (FELDMAN et TRACE) (7) et une amygdalectomie (BERNSTEIN) (8), les opérations génito-urinaires chez l'homme et en particulier celle de la prostate et chez les femmes, l'avortement ou la grossesse, vu la présence d'entérocoques dans les voies génito-urinaires (ROBBINS et THOMPSETT) (9).

Notons aussi le rôle prédisposant du surmenage physique (BRAMWELL) (2). Dans une statistique portant sur 33 cas, 1/3 de ceux qui concernaient des femmes survinrent pendant une grossesse et 2/3 de ceux qui atteignirent des hommes se déclarèrent chez des soldats d'infanterie, à la suite de marches forcées. Ce fait fut aussi constaté par COMBS en 1922-23 (10) et par CURSHMANN en 1922 (11) qui observa 7 fois plus de cas en temps de guerre que de paix.

D'autres facteurs, tels que race, climat, situation économique ou sociale, sont relativement moins importants.

Mais, de tous ces facteurs, la prédisposition la plus souvent rencontrée, reste la lésion cardiaque chronique minime, acquise ou congénitale.

Anatomie Pathologique

La principale lésion de l'endocardite infectieuse subaiguë est la présence de végétations thrombosiques infectées sur les valvules du coeur, l'endocarde pariétal, l'aorte et l'artère pulmonaire. Elles sont de couleur verdâtre ou grisâtre et sont très friables, cause d'embolies. Contrairement au rhumatisme cardiaque, on ne rencontre pas de lésions siégeant dans le myocarde ou sur le péricarde.

Les végétations occupent la surface valvulaire plutôt que l'épaisseur de sa paroi. Ce sont les valvules aortique et mitrale qui sont le plus souvent atteintes, les valvules tricuspide et pulmonaire ne le sont qu'exceptionnellement. Les végétations peuvent s'étendre aux cordages tendineux jusqu'au sommet des muscles papillaires, ce qui peut causer la nécrose des cordages et provoquer leur rupture. On constate parfois à l'autopsie la calcification d'une partie des lésions valvulaires, signe d'une tentative de guérison de la lésion.

Au microscope, (BOYD) (12), la lésion consiste en une masse amorphe de fibres élastiques ou collagènes, parfois fragmentées, des cellules sanguines et des bactéries, recouvertes d'une couche de fibrine qui isole ces dernières de l'action des antibiotiques lorsque ceux-ci sont répandus tardivement dans le courant circulatoire. Les bactéries siègent dans une couche moyenne où elles sont mises en évidence par une coloration à Gram ou à l'hématoxyline-éosine. La réaction inflammatoire de la lésion consiste en cellules mononucléaires, lymphocytes et histiocytes. On ne trouve pas de leucocytes polynucléaires.

Les végétations valvulaires, comme nous l'avons déjà dit, ont le caractère d'être très friables, ce qui permet à des fragments emboliques de s'en détacher. Ceux-ci pénètrent alors dans le système artériel où ils causent fréquemment des infarctus dans les divers organes viscéraux (rate, reins, cerveau), rarement dans les poumons (entre autres, en cas de persistance du canal artériel). Les emboli spléniques provoquent une vive douleur sous le rebord costal gauche, la rate est hypertrophiée; au microscope, la rate présente l'image d'une tumeur infectieuse subaiguë ou chronique et parfois aussi une amyloïdose.

Des emboli dans les reins provoquent une douleur rénale irradiant dans les aines. Le rein est alors hypertrophié et peut présenter trois types de lésions: glomérulo-néphrite partielle ou focale embolique, connue sous le nom de lésion de Loehlein, du nom de celui qui la décrit (LOEHLEIN) (13), glomérulo-néphrite diffuse et infarctus.

Les embolies cérébrales s'accompagnent souvent d'une hémiplégie. Une autre lésion vasculaire qu'on rencontre parfois est constituée par des anévrysmes miliaires qui se produisent le plus souvent dans les artères cérébrales ou mésentériques et qui s'accompagnent d'hémorragies.

Symptomatologie clinique

Le début de la maladie est insidieux. Le plus souvent, le malade est connu pour un cardiaque. L'affection a souvent commencé comme un simple rhume ou refroidissement ou mal de gorge, parfois aussi, une intervention chirurgicale (extraction dentaire ou amygdalectomie) est à son origine.

On se trouve habituellement en présence de faiblesse, de fatigue, d'anorexie, d'amaigrissement et d'une fièvre pas très élevée. On a aussi observé un début brusque avec un violent accès de fièvre éventuellement accompagné de frisson. A la période d'état, la fièvre est presque toujours présente, généralement du type oscillant, de 38° à 39°, parfois avec clochers fébriles et peut atteindre 40° la nuit. Une fois la maladie établie, les symptômes les plus fréquents peuvent être groupés en symptômes généraux, emboliques et cardiaques. (LIBMAN) (1).

1. Symptômes généraux

Ce sont ceux d'une toxi-infection. La fièvre est un symptôme constant. Elle débute habituellement progressivement, puis forme une courbe oscillante en tous points semblable à celle d'une brucellose ou d'une malaria. Elle s'accompagne d'anémie progressive, de type hypochrôme, aux environ de 3.000.000 (d'où le nom de febris pallida). On observe aussi une leucocytose modérée (occasionnellement de la leucopénie) et de la monocytose.

La faiblesse, la fatigue allant jusqu'à l'épuisement, sont dues à l'anémie, à la fièvre et à la toxémie.

II. Les symptômes vasculaires sont dus à des embolies ou à des foyers d'inflammation locale. C'est ainsi qu'on observera de l'hémiplégie, de la gangrène périphérique, un infarctus pulmonaire, myocardique, mésentérique, splénique ou rénal.

III. Les symptômes cardiaques doivent être rapportés, comme nous l'avons dit, à des lésions valvulaires ou à des malformations congénitales auxquelles des végétations bactériennes se sont surajoutées.

On constate la présence d'un ou plusieurs souffles cardiaques, souvent variables selon le moment (HARRISON) (14), mais il ne faut pas attacher trop d'importance à ce signe. La cause en serait des modifications circulatoires causées par l'anémie et la fièvre.

Au début, on constate aussi parfois l'assourdissement des bruits du coeur (tambour voilé de crêpe) dû à la présence de végétations sur l'endocarde valvulaire. Ce signe est bientôt remplacé par un souffle dû à la sténose ou à l'insuffisance d'un orifice valvulaire. On entend aussi parfois, au début, du clangor au foyer pulmonaire (Signe de Jossierand).

IV. Symptômes au niveau d'organes particuliers:

Peau et muqueuses:

Un aspect constant de la peau et des muqueuses dans l'endocardite infectieuse subaiguë, est leur pâleur. La peau peut aussi paraître parfois hâlée, d'une teinte café au lait.

De petites pétéchies hémorragiques peuvent apparaître sur n'importe quelle partie du corps. Elles sont en général présentes sur les muqueuses de la cavité buccale, dans le sac conjonctival ou sur le cou. Ces petites taches hémorragiques sont presque pathognomoniques d'endocardite infectieuse subaiguë. Quelques unes des pétéchies présentent un centre jaune pâle (LEWIS et HARMER) (15).

On rencontre aussi occasionnellement des lésions de Janeway sur la peau. Ce sont de petites lésions érythémateuses partiellement hémorragiques, maculaires ou papulaires. Elles occupent les paumes des mains, la plante des pieds et l'extrémité des doigts ou des orteils. Elles sont indolores (JANEWAY, 1899) (16).

Une autre lésion cutanée souvent rencontrée est le panari d'Osler qui est présent dans 50% des cas d'endocardite infectieuse subaiguë. Ce sont de petites élévations rouges, de la taille d'un pois le plus souvent, siégeant à l'extrémité des doigts ou sur la plante des pieds. Ces nodules seraient dûs soit à une embolisation, soit à une inflammation, ou encore auraient une origine toxique ou allergique. (MERKLEN et WOLF) (17) ainsi que WEBER (18).

On peut aussi parfois constater des pétéchies hémorragiques dans la matrice unguéale des doigts.

Les doigts et les orteils en baguettes de tambour constituent un symptôme fréquent mais non constant, se développant après les premières semaines de la maladie. (COTTON) (19). Ce signe particulier n'apparaît pas lors de la fièvre rhumatismale, ni lors d'insuffisance cardiaque ordinaire. Le symptôme peut disparaître si le malade guérit ou parvient au stade de la phase amicrobienne. (LIBMAN

et FRIEDBERG) (1).

Système cardio-vasculaire

Le symptôme le plus commun est représenté par des souffles cardiaques. Les souffles les plus significatifs sont les souffles diastolique d'insuffisance aortique à la base ou le souffle présystolique de sténose mitrale. (LIBMAN et FRIEDBERG) (1). On rencontre aussi le souffle d'I.M.

L'arythmie et les troubles de conduction sont plutôt rares en comparaison avec leur fréquence dans la fièvre rhumatismale. Le symptôme qu'on rencontre le plus fréquemment dans l'endocardite infectieuse subaiguë, dans ce domaine, est un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire, se traduisant sur l'électrocardiogramme, par un allongement de l'onde P-R jusqu'à 0;21 - 0;36. Ce type de prolongation a été décrit dans environ 15% des cas (LIBMAN et FRIEDBERG) (op. cit.).

Rate:

Il y a presque toujours de la splénomégalie. Lorsque la rate est le siège d'une embolie causant un infarctus, il y a en outre de la douleur dans l'hémithorax gauche, dans le quadrant supérieur gauche de l'abdomen, et celle-ci est fréquemment accompagnée de vomissements.

Tractus génito-urinaire:

L'apparition d'hématurie est un symptôme important. Elle est vraisemblablement due à un infarctus du rein. Comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, celui-ci cause une très vive douleur dans la région lombaire qui s'irradie vers la région inguinale.

Voies respiratoires:

L'endocardite infectieuse subaiguë n'affecte habituellement pas le système respiratoire. Les embolies pulmonaires ne sont guère fréquentes du fait que la plupart des végétations friables sont localisées dans le cœur gauche. Ce n'est que lorsque celles-ci siègent dans le cœur droit que le poumon court le risque de recevoir une embolie qui se traduit alors aussitôt par une vive douleur et parfois aussi par une hémoptysie.

Tractus gastro-intestinal et foie:

Il y a généralement de l'hépatomégalie. L'anorexie et des douleurs abdominales sont des symptômes fréquents lors de l'endocardite infectieuse subaiguë. Au stade terminal, des nausées et des

vomissements peuvent se produire.

Système nerveux central:

Les lésions causées par l'endocardite infectieuse subaiguë dans le système nerveux central sont fréquentes (KRINSKY et MERRIT) (20). Il s'agit le plus souvent de lésions vasculaires: Thrombose artérielle, embolies bactériennes et anévrysmes miliaires. La thrombose cérébrale produit le ramolissement de la substance cérébrale, l'embolie une hémiplégie, les anévrysmes miliaires peuvent se rompre et provoquer alors de la douleur, une hémorragie ou des symptômes de compression des structures voisines.

Yeux:

Ainsi que nous l'avons déjà mentionné, de petites pétéchies peuvent de temps en temps apparaître dans le sac conjonctival. On observe aussi souvent de petites hémorragies de la rétine avec un centre blanc. (BONNET et BONAMOUR) (21).

Os et articulation:

On observe fréquemment des arthralgies et des myalgies transitoires au cours de l'endocardite infectieuse subaiguë. (LIBMAN et FRIEDBERG) (1).

Sang:

Il existe habituellement une anémie hypochrôme d'environ 3.000.000 - 3.500.000 gl.r./mm³, avec un index de 50-70%. (LUISADA) (22).

Elle s'accompagne généralement d'une légère leucocytose périphérique, mais on rencontre aussi plus rarement de la leucopénie, et on a observé que la leucocytose s'accompagne d'une polynucléose élevée, la leucopénie s'accompagne plutôt de lymphocytose.

Pendant la période active de l'infection, la vitesse de sédimentation globulaire est habituellement accélérée.

Dans le 80-90% des cas, l'hémoculture est positive pour le streptococcus viridans. Dans quelques cas, l'hémoculture reste constamment négative. C'est le cas de la phase abactérienne de LIBMAN et FRIEDBERG (1). En outre, DONZELOT, KAUFMANN et MONTOUCHET (23) ont isolé une forme abactérienne à hémoculture - allant ordinairement de pair avec des lésions viscérales diffuses rénales ou myocardiques, d'évolution subaiguë sans tendance à la guérison et s'accompagnant d'une inversion de rapport protidique, sérum-albumine qu'ils assimilent au globuline

groupe des maladies du collagène caractérisées par une réaction conjonctive et une réaction vasculaire et considérées par KAUFMANN, DELAUNAY et VOISIN (24) comme une maladie auto-entretenu d'évolution autonome inflammatoire avec autoantigènes et auto-anticorps, après une phase bactérienne au seul stade du début. Ils obtinrent la guérison d'un de ces cas sur deux par un traitement anti-inflammatoire au Cortisone, à la dose de 100-200 mgr./j. seul ou associé aux antibiotiques. L'amélioration générale fut instantanée le lendemain du début du traitement et marquée par un bien-être se substituant à l'asthénie, un meilleur appétit, la normalisation de la température, de la vitesse de sédimentation globulaire et du bilan protidique qui, de négatif qu'il était, redevint positif.

Diagnostic différentiel

Au début, le diagnostic de l'endocardite infectieuse subaiguë, présente des difficultés et il arrive que le médecin prenne le début insidieux avec de vagues symptômes sans localisation, pour une grippe. La tuberculose aussi peut être soupçonnée, lorsque la fièvre se prolonge et que des sueurs se produisent. Si des taches roses apparaissent à ce moment sur la peau, et qu'il y ait de la splénomégalie, on est tenté de songer à la fièvre typhoïde. Un des signes les plus importants à conserver à la mémoire, pour éliminer le diagnostic d'endocardite infectieuse subaiguë, est l'absence de souffle cardiaque.

La possibilité d'endocardite infectieuse subaiguë doit être envisagée et considérée attentivement dans chaque cas de dièvre inexpliquée avec un souffle cardiaque. Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, le diagnostic d'endocardite infectieuse subaiguë peut être très difficile à cause du nombre de maladies qu'elle peut simuler en l'absence de plusieurs symptômes pathognomoniques. Si tous les malades se présentaient avec de la fièvre, un souffle cardiaque, des doigts en baguette de tambour, des pétéchies et de la splénomégalie, le diagnostic n'offrirait aucune difficulté. Mais faire le diagnostic différentiel entre fièvre rhumatismale et endocardite infectieuse subaiguë n'est parfois pas facile. L'une comme l'autre se présentent avec les mêmes caractéristiques de fièvre et de souffle cardiaque. Pour peu que tous les symptômes disparaissent avec la thérapeutique salicylée et que plusieurs hémocultures soient négatives, on incline vers le diagnostic de fièvre rhumatismale.

Les autres maladies qui ressemblent à l'endocardite infectieuse subaiguë et qu'il faut envisager et éliminer avant de parvenir au diagnostic sont: le lymphome, la leucémie, la thrombocytopénie,

la brucellose, le lupus érythémateux, la malaria, la maladie de Libman-Sacks et la pneumonie.

La phase sans bactéries

Normalement, les végétations valvulaires contiennent des bactéries. On a signalé qu'une phase sans bactéries existe, pendant laquelle les végétations n'en contiennent pas. En ce cas, on a constaté que les végétations subissent une organisation, de la fibrose et même de la calcification. Le diagnostic de phase amicrobienne de l'endocardite infectieuse subaiguë doit être envisagé toutes les fois qu'un patient porteur de lésions valvulaires présente d'autres facteurs que cette seule lésion est insuffisante à expliquer, par exemple de l'anémie, des embolies, de la splénomégalie ou de l'insuffisance rénale, sans pourtant être fébrile, ni présenter d'hémoculture +.

Pronostic

Le pronostic de l'endocardite infectieuse subaiguë resta longtemps très noir. LICHTMAN, en 1943, sur une statistique de 704 cas, n'observe que 1% de guérisons, avant l'emploi des sulfamidés. LIBMAN, en 1912 (1) rapporte que 3-4% des cas guérissent spontanément. Ce chiffre si bas augmenta légèrement avec la découverte des sulfamidés et le pourcentage des guérisons atteignit 5% (LICHTMAN et BURMAN) (25) et 5,5% par l'adjonction d'éparine aux sulfamidés, selon KELSON et WHITE (26) et LEACH et coll. (27). Ces résultats restaient encore terriblement bas. Ce n'est que l'introduction des antibiotiques qui fit naître un espoir encourageant et atteignit bientôt 75% de guérisons et plus. (LEVINE) (28). Dans la statistique de DONZELOT, KAUFMANN, LE BOZEC et ESCALLE qui porte, il est vrai, sur des cas plutôt sévères, la mortalité immédiate qui est de 1/4, atteint avec le temps 34%, (le 80% des décès tardifs étant dus à l'insuffisance cardiaque dans les années qui suivent la guérison de l'endocardite).

Le pronostic dépend directement de la précocité d'institution du traitement, donc de celle du diagnostic, le pourcentage de la guérison tombant à 55% lorsque le traitement n'a pu être institué qu'après 2 mois, pour atteindre 88% lorsqu'il est entrepris avant, selon FRIEDBERG (29). BRAMWELL (30), en 1948, sur 50 cas, ne déplore aucune mort lorsque le traitement a pu être institué avant la 10ème semaine, par contre, aucune survie ne fut obtenue lorsqu'il n'a été commencé qu'après la 30ème semaine.

L'issue fatale, lorsqu'elle survient, est due à l'insuffisance du cœur gauche, le plus souvent. Elle se trouvait à l'ori-

gine du 50% des décès, dans une série de 33 cas publiés par BRAMWELL (op.cit.). Viennent ensuite, par ordre de fréquence, l'hémorragie cérébrale, les complications rénales ou pulmonaires.

Parmi les éléments du pronostic, DONZELOT et ses collaborateurs signalent:

L'âge: les âges extrêmes, avant 10 ans et après 60 ans comportant 10% de plus de décès;

la forme bactérienne est d'un bon pronostic immédiat (83% de guérisons, sauf l'entérocoque très résistant qui cause la mort dans 34% des cas). Depuis que la thérapeutique a à sa disposition plusieurs antibiotiques, peu de germes échappent totalement.

La forme à hémoculture conserve par contre un pronostic sévère, avec 37% de morts précoces, soit 2 fois plus que la forme bactérienne.

Une fièvre qui se prolonge augmente le risque d'accidents viscéraux. Les rechutes par contre cèdent habituellement à la reprise du traitement à doses plus fortes.

L'état du coeur: la maladie de Roger a un bon pronostic. Les endocardites infectieuses primitives ont un très mauvais pronostic (62% de morts précoces). La lésion est alors presque toujours aortique et l'hémoculture souvent négative.

De même la survenue d'une endocardite sur un coeur déjà décompensé (mort dans la moitié des cas). L'insuffisance cardiaque qui apparaît au cours du traitement est d'un pronostic encore plus grave (mort dans 79% des cas).

L'insuffisance rénale survenant au cours du traitement est d'un pronostic fatal. L'hémiplégie peut guérir dans la moitié des cas.

TRAITEMENT

Si l'on remonte dans le passé, on reste ébahi du nombre de thérapeutiques qui furent essayées avant la découverte des antibiotiques. On rencontre pêle-mêle divers produits chimiques, des teintures, l'irradiation des valvules du coeur, des vaccins, des transfusions de sang de donneurs immunisés, des antiseptiques... il en est bien d'autres, mais aucune de ces méthodes ne remporta de réel succès. Les sulfamidés apportèrent l'espoir d'un véritable remède miraculeux pour vaincre l'endocardite jusqu'alors invincible, mais ils ne parvinrent qu'à augmenter le pourcentage des guérisons jusqu'à 5,5%¹, et il fallut attendre jusqu'à l'introduction de la pénicilline, en 1943, pour voir le pronostic de cette redoutable maladie se transformer et la proportion des cas fatals tomber à 20-25% environ.

La pénicilline est actuellement le médicament de choix (LEVINE) (38), (LOEWE (32), DAWSON and HUNTER (33), BLOOMFIELD)(34), puisque le streptococcus viridans qui est responsable de la plupart des cas d'endocardite infectieuse subaiguë est sensible à cet antibiotique.

On n'insistera jamais trop sur l'importance vitale d'instituer le traitement précocement: c'est la condition indispensable du succès. Et comme il ne faut pas attendre l'apparition d'embolies, de pétéchies, de panaris d'Osler, de splénomégalie et d'anémie, pas plus que la certitude d'une hémoculture positive, le diagnostic probable basé sur les seules constatations d'une fièvre inexpliquée durant depuis plus d'une semaine et d'un souffle cardiaque, suffit, de l'avis de Friedberg (29), à justifier sans autre, l'institution du traitement. Il est préférable pourtant, lorsque cela ne fait pas perdre de temps, de ne commencer le traitement que lorsque l'hémoculture a permis l'identification du germe et le choix de l'antibiotique approprié. La dose pourra être modifiée dès qu'en sera en outre connue la sensibilité, soit la concentration d'antibiotique nécessaire à prévenir la croissance du germe (par la technique des disques et dilutions en série.) Notons cependant que la sensibilité in vitro ne prédit pas à coup sûr une réponse au traitement à cette concentration. Il faut maintenir, pendant le traitement, la concentration sanguine de pénicilline à un niveau de 5 à 10 fois supérieur à la dose nécessaire pour inhiber in vitro la croissance des germes (HERRING et DAVIS) (35).

La dose initiale normale de pénicilline peut être fixée à 200.000 - 500.000 U/j. La plupart des cas répondent à cette dose du moins lorsque la sensibilité in vitro ne dépasse pas 0,03 U/cc. Toutefois, la sensibilité in vivo dépasse parfois de façon inattendue

la sensibilité in vitro, et de beaucoup plus fortes doses peuvent être nécessaires: 2.000.000 - 5.000.000 U/j. si la sensibilité in vitro atteint 0,06 U/cc. (HERRING et DAVIS) (op.cit.), et même des doses massives de 10.000.000 et 40.000.000 U/j., si la sensibilité in vitro atteint 1,0 U/cc (FRIEDBERG) (29).

En outre, ces doses devront être augmentées rapidement et progressivement si l'hémoculture reste + ou s'il s'agit d'endocardite par streptococcus foecalis (entérocoque) qui peut exiger aussi des doses de 10 - 40.000.000 U/j.

L'entérocoque est un streptocoque présent dans la flore intestinale normale, dans le lait et les produits laitiers. Il se présente sous forme de diplocoques très résistants à la chaleur, à des pH élevés et à la plupart des agents antimicrobiens. C'est à la streptomycine qu'il est cependant le plus sensible in vitro, mais cet antibiotique seul ne suffit pas à guérir l'infection et on assiste à des rechutes successives. L'entérocoque se rencontre sous forme de colonies non hémolytiques ou hémolytiques des types α ou β . D'où la possibilité d'erreurs d'identification avec le str. viridans, le str. non hémolytique ou le str. hémolytique du groupe A. On le suspecte en pratique par sa résistance in vitro à la pénicilline, (plus de 1 U/cc et le plus souvent 3-6 U/cc) ou par l'échec de la pénicilline aux doses habituelles.

L'endocardite à str. foecalis présente la même symptomatologie que celle à str. viridans, à cette différence près qu'elle a tendance à former de gros abcès métastatiques multiples, surtout dans la rate. En outre, vu la présence de l'entérocoque dans le tractus génito-urinaire, la maladie atteint souvent des hommes opérés de la prostate et âgés de plus de 45 ans et des femmes de 20 à 40 ans, lors d'avortement ou de suites de couches. (ROBBINS et THOMPSETT) (36).

Après cette parenthèse concernant l'entérocoque, nous revenons à la pénicilliothérapie: Lorsque la dose est efficace, on constate une chute de la température à la normale et la négativation des hémocultures dans les deux jours le plus souvent.

Pour élever la concentration sérique de pénicilline, on peut joindre à celle-ci une substance qui bloque l'excrétion rénale du médicament sans léser les reins. Deux substances furent successivement découvertes, douées de cette propriété:

Le Caronamide: 4' carboxyphénylméthane-sulphonanilide (BEYER, K.H. et coll.) (37) et (HUNTER et EILSON) (38) se donne per os à la dose de 4 gm. (DONZELOT, KAUFMANN et ESCALLE) (39). Seule, elle ne

semble pas exercer d'effet bactériostatique, ni augmenter celui de la pénicilline lorsqu'elle lui est ajoutée in vitro en présence de bactéries. Elle a l'inconvénient de provoquer des nausées cédant à la sédation et parfois aussi des réactions fébriles.

Le Benemid (SHARP et DOHM) est du benzoate de p (di-n-propylsulphamyl), substance voisine de la précédente qui obtient les mêmes résultats à de moindres doses ($2\text{gr/j} = 0,5\text{ gr}$ toutes les 6 h.), et provoque en outre moins de nausées et de vomissements (BOGER et GROSSON) (40). Elle fut employée pour la première fois par WALKER et HUNTER (41).

Par l'emploi de ces deux substances, on double la concentration sérique de la pénicilline (BAKER) (42).

Si la fièvre est revenue à la normale après le traitement et qu'elle remonte par la suite pour se maintenir à une certaine température pendant la durée du traitement, tandis que l'hémoculture reste -, il s'agit alors probablement de fièvre médicamenteuse dont il ne faut pas trop se préoccuper.

La pénicilline peut s'administrer par injection i-v. continue, la dose quotidienne étant diluée dans 100 cc. de solution de NaCl isotonique. Mais cette méthode a l'inconvénient de provoquer facilement des thrombophlébites du côté de l'infusion, lorsque la pénicilline est administrée à fortes doses. On peut y parer dans une certaine mesure en administrant de l'Héparine (FRIEDMAN, HAMBURGER et KATZ) (43) 1939, la dose journalière de 50 - 250 mgr. étant incorporée à l'infusion de pénicilline ou donnée en goutte à goutte i-v. dans une solution de dextrose à 5%. Le temps de coagulation doit alors être déterminé chaque jour par la méthode de Lee-White, et maintenu aux environs de 30" - 60" (HERRING et DAVIS) (44), pendant 2 semaines. Le danger d'hyperinisation est plus fort entre le 10ème et le 14ème jour, et il faut, pendant cette période, maintenir le temps de coagulation à la limite inférieure de 30". L'héparine fait en effet courir le danger de détacher des fragments des végétations en empêchant que ne se reforme le dépôt de fibrine; ceux-ci constituent des emboli qui risquent entre autres dégâts d'aller se loger dans les vaisseaux cérébraux. (LEVY et Mc KRILL) (45). D'autre part, on observe souvent des hémorragies après administration inconsidérée d'héparine, si bien que certains auteurs estiment que les dangers surpassent les avantages incertains.

Pour parer au danger de thrombo-phlébite, on administre volontiers la pénicilline par voie i-m., 4 fois par jour. On peut aussi alterner les deux voies. La voie orale est rarement employée du

fait que l'acidité normale de l'estomac détruit une grande partie de l'antibiotique.

Le traitement à la pénicilline se prolonge au moins 4 - 6 semaines. Si l'hémoculture reste positive et que les symptômes d'endocardite infectieuse subaiguë persistent, il est alors nécessaire d'augmenter les doses ou d'essayer un autre antibiotique, parfois en combinaison (voir ci-après).

Si, comme c'est heureusement le plus souvent le cas, l'infection semble jugulée après 6 semaines, il est permis d'arrêter le traitements et les hémocultures sont alors vérifiées à intervalles fixes ainsi que la température.

A la moindre rechute (et celles-ci sont fréquentes), le traitement est aussitôt repris et il peut y avoir avantage à changer d'antibiotique.

Si 4 ou 6 semaines de traitement à la pénicilline n'ont pas eu raison de l'infection, on aura recours à l'association d'autres antibiotiques à la pénicilline. En effet, ceux-ci ont souvent raison d'un germe qui a résisté à la pénicilline seule. Il faut alors prendre garde de ne recourir qu'à des associations éprouvées. Il y a des souches qui sont résistantes à la terramycine, à l'auréomycine et à la chloromycine, mais sensibles à la streptomycine, et vice-versa. (HERREL) C'est le cas, entre autres, des endocardites à coques Gram -, à *hémophilus influenzae* ou *parainfluenzae*, au bacille de Frieländer. On combine, dans ces cas, à de fortes doses de pénicilline (1 - 10.000.000 U/j.), de la dishydrostreptomycine (2 - 3 gm/j.) ou de l'auréomycine 3 - 4 gr/j.).

Avec cette dernière, on obtient en général assez rapidement la négativation de l'hémoculture et une chute de la température à la normale, quel que soit le germe en cause, mais il se produit habituellement une rechute, même après 5 - 8 semaines de traitement, (fièvre et hémoculture +), cet antibiotique étant bien bactériostatique, mais pas bactéricide, et une plus forte dose étant difficile à maintenir sans troubles gastro-intestinaux. Consulter, à ce propos, la statistique de HARVEY, MINCK et SCHAUB (46). Quelques guérisons leur furent cependant dues, rapportées dans les articles de LONG et coll. (47), BRAINED (48), DOWLING et coll. (49).

L'auréomycine reste par contre le traitement de choix de l'endocardite à staphylocoques qui résistent à la pénicilline, et on la réserve donc à ces formes (FRIEDBERG)(29). HUGHES (50) rapporte 3 cas dont un à staphylocoques albus et 2 à *streptococcus viridans* pénicillorésistants, qui furent guéris avec 3 gr/j. d'auréomycine.

La chloromycétine a obtenu quelques succès aussi dans des endocardites infectieuses subaiguës à germes divers pénicillorésistants. C'est CURTIN (51) qui obtint le premier succès avec la chloromycétine, dans un cas d'endocardite subaiguë à *Streptococcus viridans*. D'autres cas furent guéris par DE SWIET (52), KANE et FINN (53), SPRING et WARDELL (54), GRAY et STOKES (55). On administre habituellement 3-4 gr/j. DEROT, KAHN et MARALTON (56) signalent un cas d'endocardite qui succéda à plusieurs crises de rhumatisme articulaire aigu dont le germe était résistant à la pénicilline, à la streptomycine, à l'auromycine, à la terramycine et au chloramphénicol, se montra sensible à l'érythromycine au taux de 0,06 γ/cc.

Lorsqu'il s'agit d'une endocardite à entérocoques (*Streptococcus faecalis*) la pénicilline même à doses massives, ni l'auromycine ne suffisent en général pas, et il faut recourir à l'association pénicilline-streptomycine qui est souvent efficace, in vivo comme in vitro (Ch.K.FRIEDBERG), (op.cit.) Elle fut essayée pour la première fois avec succès par HUNTER (57), en 1947. L'effet des deux médicaments en combinaison est supérieur à l'emploi de chacun d'eux isolément. Il s'agit d'un effet synergique in vivo tel qu'on l'observe in vitro. (ROBBINS et THOMPSETT) (36). Cet effet cumulatif s'expliquerait par le fait que la pénicilline aurait au moins partiellement inhibé et empêché de se multiplier les éléments qui lui ont résisté et les aurait sensibilisés à l'action du second médicament (streptomycine). (SPICER et BLITZ) (58).

ROBBINS et THOMPSETT (op.cit.) recommandent l'association de pénicilline à la dose de 6.000.000 U/j. à la streptomycine à la dose de 2 gr/j. en 4 injections intra-musculaires de 0,5 gm. Ils guérirent de la sorte 4 cas sur 6, les deux échecs qu'ils essuyèrent étant dus à l'adjonction tardive de la streptomycine à la pénicilline, après l'échec de toutes les autres formes de thérapeutiques.

La technique des disques ne permet de mettre en évidence que le pouvoir bactériostatique de l'antibiotique, mais la réponse clinique ne confirme souvent pas les renseignements fournis par le laboratoire. A la suite des travaux de Bigger, Spicer, Jawetz et Gunnison, pour rechercher le pouvoir bactéricide des antibiotiques, R.MARTIN, SUREAU et CHABBERT, en 1952 ont, à l'aide d'une technique simplifiée mise au point par ce dernier, au laboratoire de l'Hôpital Pasteur, pu déterminer le pouvoir bactéricide des antibiotiques sur un germe donné et l'association de choix à prescrire.

Alors que la bactériostase ne signifie qu'une diminution des germes d'une culture additionnée d'antibiotique par rapport à

une culture témoin sans antibiotique, mais avec un nombre de germes néanmoins supérieur à l'inoculum, l'action bactéricide réduit le nombre des germes d'une culture additionnée d'un antibiotique au-dessous du nombre des germes de l'inoculum. Si cette action n'est pas totale, mais partielle, les survivants échappant à l'action bactéricide sont étudiés sur une plaque de gelose et leur chiffre déterminé par rapport à l'inoculum. L'action bactéricide est dite indifférente si le % des survivants est le même pour une association d'antibiotiques que pour l'antibiotique isolé le plus actif; il y a antagonisme entre deux antibiotiques si le % des survivants est supérieur à celui de l'antibiotique le plus actif isolé; il y a synergie lorsque le % des survivants avec association d'antibiotiques est inférieur à celui que fournit l'antibiotique le plus puissant.

Pour qu'une association soit efficace, il faut un pourcentage de survivants de 1/1000; avec 10/1000 de survivants, il y aura échec de cette thérapeutique.

Jawetz, Gunnison et leurs collaborateurs avaient découvert certaines règles, entre autre il avaient établi la synergie de la pénicilline et de la streptomycine sur les streptocoques, qui fut confirmée par la clinique (HUNTER en 1950, ROBBINS et THOMPSETT la même année, CATES, CHRISTIN et GARROD en 1951, FORTES la même année); ils avaient par contre établi l'antagonisme entre les agents bactéricides tels que pénicilline, bacitracine, streptomycine et les agents bactériostatiques tels que chloramphénicol, auréomycine, terramycine. Mais cette règle n'est pas absolue, même pour le streptocoque, et Donzelot a obtenu la guérison par association de streptomycine, d'auréomycine et de chloromycétine dans un cas.

Dans 6 cas sur 14 d'endocardite infectieuse subaiguë, in vitro résistants à la pénicilline mais paraissant sensibles à l'auréomycine et traités par cette dernière à la dose de 3-5 gr/j., SIGUIER, WELTI, LEMNAGER et CHIMENES (59) durent enregistrer la mort du malade au cours d'une rechute, dans un délai de 5 à 22 jours après la fin du traitement. Ils obtinrent une guérison par l'association pénicilline-streptomycine à laquelle l'entérocoque était pourtant résistant in vitro, alors que l'auréomycine à laquelle il semblait sensible in vitro, s'était montrée inefficace, bien qu'elle fût administrée à la dose de 3 gr./j., en association avec 40.000.000 U/j. de pénicilline i-v, et ce fut précisément la méthode du Dr CHABBERT qui indiqua l'effet bactéricide de la seule association Pénicilline-streptomycine aux doses respectives de 25.000.000 U/j et 2 gr i-m.

MORIN, LAFON, GRAVELEAU, AICARDI et LAPLANE (60)

obtinrent de même, grâce aux indications fournies par cette même technique du Dr. CHABBERT, la guérison de deux cas d'endocardite à entérocoques résistants à la pénicilline jusqu'à la dose de 5-10 U/cc ainsi qu'aux concentrations thérapeutiques de streptomycine, après l'échec d'un traitement par association de pénicilline à la dose de 2 à 6.000.000 U O i-m./j + 3 gr. de terramycine, 21 gr. d'auréomycine et 195 gr. de chloramphénicol. Cette guérison fut obtenue par l'association dont le pouvoir bactéricide avait été indiqué, à savoir 5-10 U O de pénicilline renforcée par 10-40 de streptomycine/cc., in vitro. Le traitement fut administré aux doses de 20.000.000, puis 30.000.000 U/j. de pénicilline i-v + 2 gr. de streptomycine.

Enfin, LOWELL A RANTZ (61), de San Francisco, obtint en 1951, par la terramycine à la dose de 3 gr/j. pendant 70 j., la guérison d'un cas d'endocardite infectieuse subaiguë bactérienne Gramanaéro-bique qui avait résisté à la pénicilline pendant un mois et à l'auréomycine, après 9 mois de fièvre.

RUBENSTEIN et AUSTIN (62) publient en 1952, 1 cas d'endocardite dite infectieuse subaiguë à entérocoque résistant 6 semaines à la pénicilline, à la streptomycine et à l'auréomycine, où la terramycine à la dose de 4 gr./j. eut raison de l'infection en 36 heures.

BILLIOTTET et EZANNO, en 1951 (63), guérissent par la terramycine à la dose de 2 gr./j., pendant 2 semaines, un cas probablement à entérocoques, ayant résisté à la pénicilline, à la chloromycétine et à l'auréomycine.

Mais on a signalé quelques cas où la terramycine avait eu pour séquelles une diarrhée à long cours.

Quels qu'aient été les antibiotiques employés, lorsque la guérison de l'infection a été obtenue, il va sans dire que la convalescence sera longue et la prudence pendant toute sa durée sera de rigueur. Le malade devra garder le lit encore trois semaines après la fin du traitement et ne se lever qu'après des exercices gradués. La reprise de l'activité sera très progressive, rarement totale avant 6 semaines après la fin du traitement. En outre, il est malheureusement fréquent que le patient conserve durablement une lésion cardiaque qui, si elle reste longtemps compensée, exige toujours des ménagements.

PROPHYLAXIE

LEVINE (28), ayant constaté que le 20% des endocardites infectieuses subaiguës se déclarent après une intervention sur la cavité buccale, recommanda que tous les malades porteurs d'une lésion valvulaire ou d'une malformation cardiaque congénitale qui ont à subir l'extraction d'une dent ou l'amygdalectomie, soient soumis à un traitement préventif à la pénicilline, aux doses de 300.000 U de procaine-pénicilline G et 100.000 U de pénicilline sodique en injections i-m., 24 heures avant l'intervention, 1 heure avant, et 24 heures après celle-ci. On ne peut qu'approuver cette mesure préventive qui est certainement judicieuse.

PRESENTATION DE DEUX CAS

Cas 1: mis à notre disposition par le Professeur

Gauthier.

Il s'agit d'une fillette dont le père présenta parfois de la cyanose des lèvres après un violent effort physique, sans pourtant que son état cardio-vasculaire fût porteur d'aucune lésion signalée. Etat grippal au cours du premier mois de la grossesse; l'accouchement sans particularité.

La cyanose apparut chez le nouveau-né 3 jours après la naissance, augmentée par les cris. L'examen ne décela alors aucune malformation. La cyanose diminua d'ailleurs 15 jours après la naissance, disparaissant même au repos pour n'apparaître au visage et aux extrémités que lorsque l'enfant criait. A la fin du premier mois de son existence, l'enfant qui était en bonne santé avait augmenté de 600 gr. Le coeur paraissait normal à l'auscultation comme à la radioscopie. L'examen du sang révélait une anémie hypochrôme à 3.800.000, l'index globulaire étant à 88%. L'auscultation pulmonaire normale. Un E.C.G. ne montre alors qu'une tachycardie à 153/1' et en outre un léger allongement du segment de l'onde P-Q (0",13 au lieu de 0",11). Cet allongement du segment P-Q est typique pour une malformation du septum interventriculaire et l'on soupçonne alors une maladie de Roger, avec persistance du canal artériel.

Il est normal qu'on n'entende pas de souffle cardiaque chez un si petit bébé, celui-ci n'apparaît que plus tard.

Lorsque la cyanose, comme c'était le cas ici, n'est pas forte à la naissance et qu'elle a même tendance à disparaître par

la suite, le pronostic est bon. ABOTT (64) mentionne cependant l'infection ultérieure de la lésion dans 33% des cas de malformation congénitale du coeur.

Une radiographie thoracique prise à l'âge de trois mois révéla un léger élargissement du médiastin à l'intérieur des limites normales et une hypertrophie du coeur droit surtout (diamètre horizontal = 9 cm; rapport thorax-coeur: 1,45). A l'auscultation, on perçoit un souffle holosystolique mesocardiaque.

Un second électrocardiogramme à cet âge est identique au premier. Une onde V_1 fortement positive est en faveur d'une hypertrophie de la musculature du ventricule droit qui vient confirmer le diagnostic de communication interventriculaire.

La fillette se développe normalement jusqu'à l'âge de 2 ans, présentant pourtant des signes de fatigue et un appétit capricieux. Une scopia faite à l'âge de 1 an 1/2 décèle une hypertrophie du ventricule droit et de l'oreillette droite, le cardiologue hésitant alors entre une communication interventriculaire et une sténose de l'artère pulmonaire isolée ou associée. L'enfant fait alors une angine fébrile qui aurait été guérie par un traitement à l'auréomycine. Mais la fillette rechute et fait trois semaines de fièvre accompagnée de frissons, de sueurs, de diarrhée. Elle est pâle, cyanosée et le sang présente 34.000 leucocytes, avec prédominance de neutrophiles. L'examen révèle alors, outre la pâleur de la peau qui ne présente aucune tache rouge, une légère tachycardie et le souffle holosystolique toujours audible dans la région précordiale, à gauche du sternum et dans le dos, avec maximum dans le troisième espace intercostal gauche, près du bord du sternum. Le foie et la rate ne sont pas encore palpables. L'hépatite et la splénomégalie apparaîtront quelques semaines plus tard. On diagnostique cette fois une endocardite infectieuse avec dissémination septique et un traitement aux antibiotiques est aussitôt institué.

Comme on le verra sur le schéma ci-joint, on essaiera successivement la chloromycétine (0,75 gm/j. pendant 3 semaines; dose totale = 58 gm.) l'Auréomycine (20 gr. en tout), la Terramycine (8 gr. en tout), la pénicilline (1.000.000 - 5.000.000 U/j.), l'Ilotycine ou erythromycine (1,5 gm. en tout), soit des doses variant de 150 à 800 mgr/j. ou 12-60 mgr/kg de poids du corps.

Ce traitement est continué pendant 7 mois sans interruption. Une première suspension de la thérapeutique est aussitôt marquée par une élévation thermique à 40°, de la leucocytose à 14.000. Les antibiotiques sont repris et administrés encore trois mois puis défini-

tivement abandonnés après 10 mois de traitement.

Plusieurs hémocultures restent stériles.

9 mois après le début de la maladie, le pouls bat à 140, l'oreillette et le ventricule gauches sont augmentés de volume.

Après guérison, la fillette progresse très normalement; les hémocultures et l'état cardiaque sont contrôlés régulièrement. 3 ans après le début de la maladie, la fillette qui a 6 ans est d'apparence tout à fait normale pour son âge. Elle joue comme ses petites camarades, mais un effort trop violent provoque encore de la cyanose du visage. Elle peut néanmoins mener une vie normale.

En résumé, il s'agit donc d'une enfant présentant de la cyanose à la naissance qui régressa après 15 jours pour n'apparaître au visage et aux extrémités que lorsque le bébé crie. Le coeur d'abord normal à la radio et à l'auscultation présente pour seul signe pathologique un allongement du segment P-Q (0",13) à l'électrocardiogramme, typique pour la persistance du canal artériel.

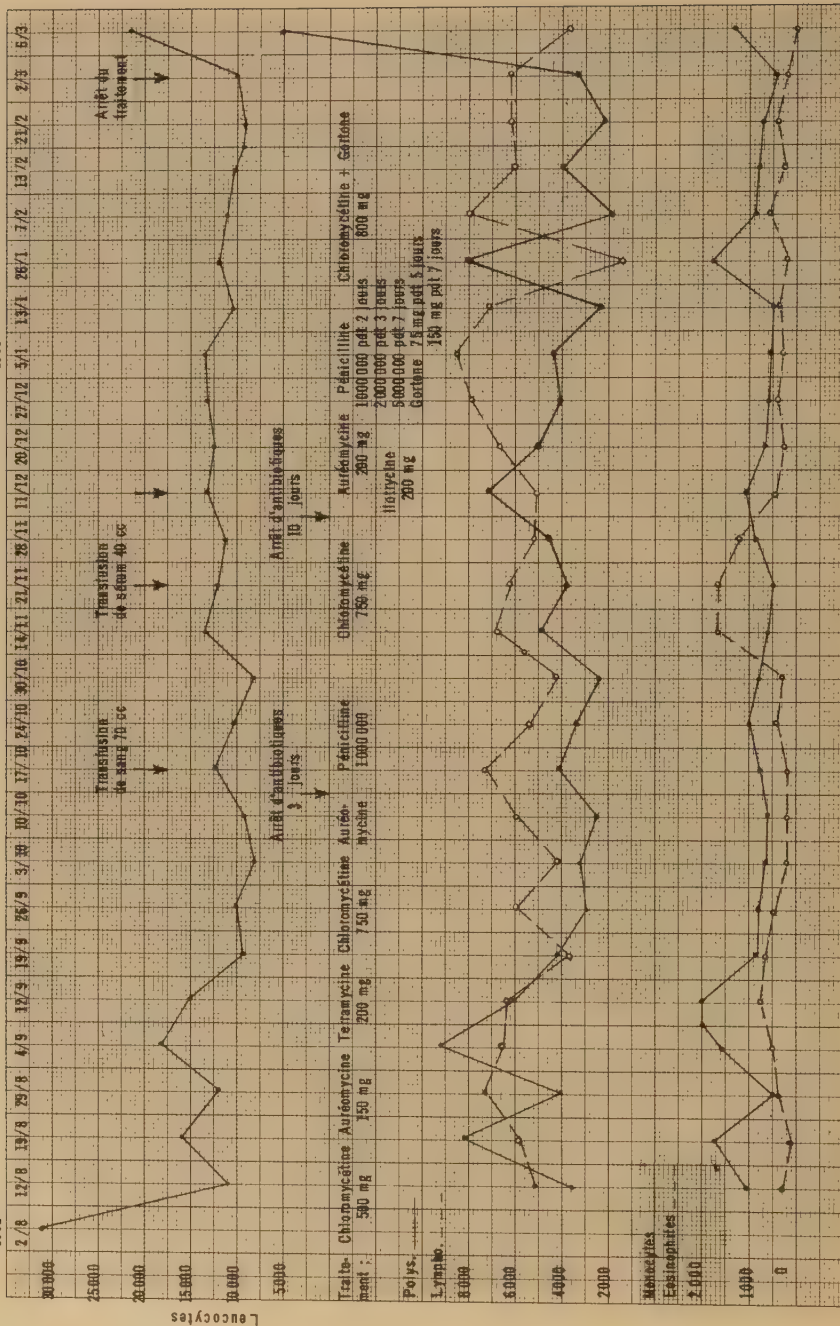
Ce n'est qu'à l'âge de 2 mois et demi qu'une radiographie thoracique met en évidence un léger élargissement du médiastin dû à une hypertrophie du coeur droit. Un nouvel électrocardiogramme confirme celle-ci par une onde V₁ fortement positive, signe qu'on trouve également fréquemment lors d'une communication interventriculaire. Une scopie, à l'âge de deux ans, confirme l'élargissement de l'oreillette et du ventricule droits et le diagnostic de sténose de l'artère pulmonaire avec possibilité de communication interventriculaire est alors posé. A l'auscultation, souffle holosystolique.

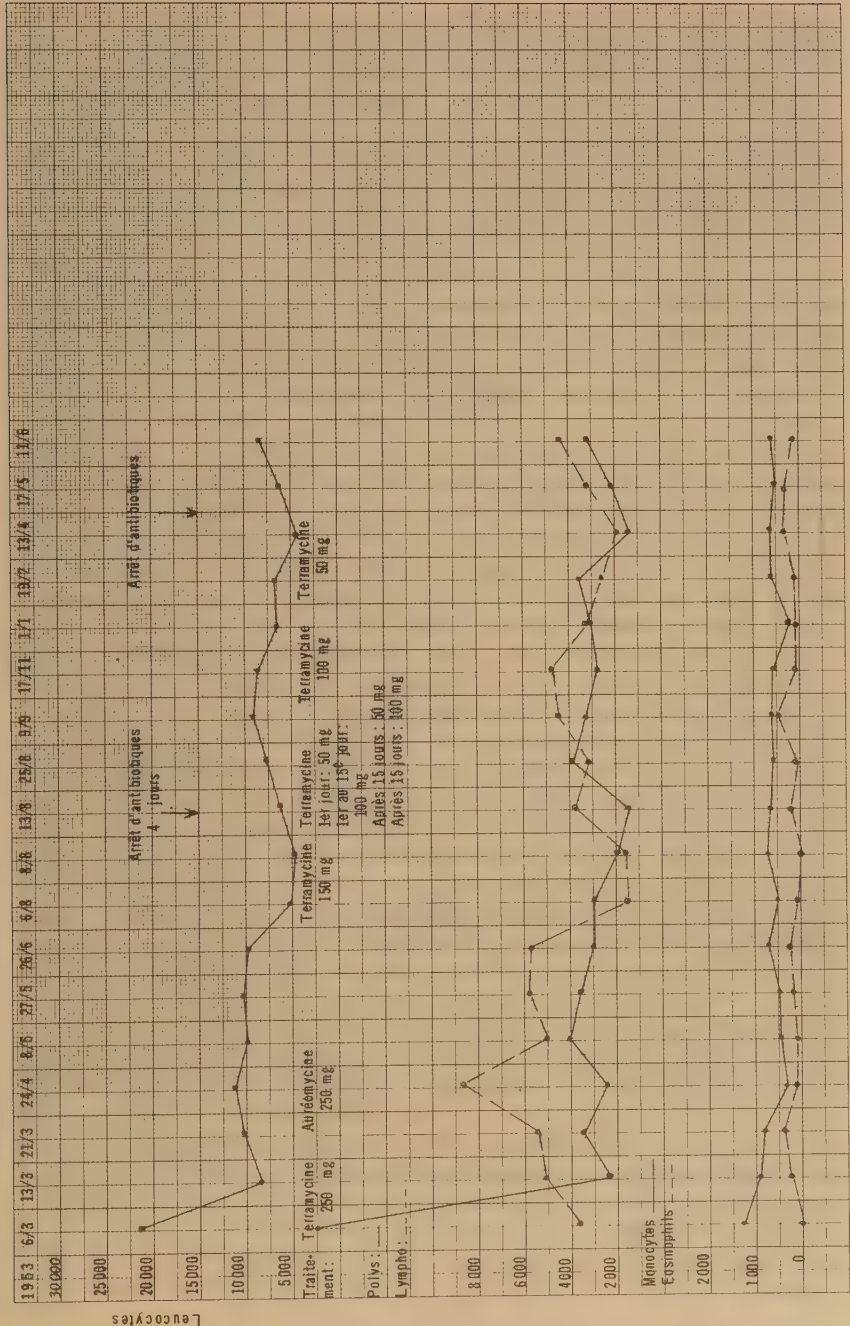
C'est à l'âge de 2 ans et 10 mois que survient de l'angine, suivie de fièvre accompagnée de frissons et sueurs, de diarrhée, de pâleur, d'une leucocytose à 34.000 et de cyanose. Un souffle holosystolique ayant son maximum dans le 3ème espace intercostal gauche persiste toujours et entraîne le diagnostic d'endocardite végétante avec dissémination septique. On administre alors aussitôt et successivement: Chloromycétine, Auréomycine, Terramycine, Ilotycine, puis Pénicilline, pendant une durée de 10 mois, 3 interruptions de traitement au 2ème, 4ème et 7ème mois ayant été immédiatement marquées par une reprise de la température, de la polynucléose. La guérison de l'endocardite et de la septicémie est ainsi obtenue et il ne subsiste qu'un état cardiaque attribué à la malformation congénitale peut-être aggravée par l'endocardite d'assez longue durée et qui se traduit à l'âge de 6 ans par de la tachycardie, une hypertrophie du coeur droit, de la cyanose à l'effort

Fièvre

1952

1953





mais qui permet une vie quasi normale avec quelques ménagements.

Cas II: de Clinique Infantile, Professeur Gautier.

C'est celui d'une jeune fille de 12 ans ayant des parents ainsi que 5 frères et soeurs en parfaite santé. Elle-même a joui d'une bonne santé pendant son enfance, à part de fréquentes otites, la rougeole, la varicelle et les oreillons.

A l'âge de 10 ans 1/2, elle fait, à la suite d'une otite suppurée, une angine à fausses membranes avec ganglions sous maxillaires, à streptocoques et pneumocoques, sans bacilles diphtériques, qui fut jugulée en deux jours par un traitement à la pénicilline à la dose de 100.000 U/j. continué pendant 6 jours, et 40.000 U de sérum antidiphtérique.

Environ un an après, la petite malade fait une fièvre en plateau autour de 38° et, 15 jours après le début, accuse une pâleur caractéristique. Puis surviennent successivement une vive douleur à un orteil du pied droit qui devient violacé, la peau se détachant en lambeaux grisâtres, suivi, un mois plus tard, d'un phénomène comparable à un orteil du pied gauche qui, s'il reste indolore, se gangrène (aspect pourri, sans pu). De nombreuses pétéchies plantaires violacées se produisent. L'une d'elles, localisée à la cheville gauche a des dimensions de 1,5 - 2 cm. Un mois plus tard se manifeste encore une douleur dans le genou gauche accompagnée d'épanchement, et une semaine plus tard, une vive douleur de l'hémithorax gauche avec une matité large comme la paume de la main, et une exsudation parenchymateuse en traînées qui s'étendent jusqu'à la paroi thoracique et décelée radiologiquement dans le secteur parahilaire inférieur. La douleur persista une semaine, mais les signes de percussion et à l'auscultation se prolongeant, on procéda, une semaine plus tard, à une ponction pleurale qui ramena 20 cc. de liquide jaunâtre, sérofibrineux qui coagula après deux heures. L'examen microscopique y mit en évidence la présence d'une forte proportion de fibrine, quelques rares polynucléaires, mais aucun bacille.

La vitesse de sédimentation était alors accélérée (80 la première heure et 120 mm. la deuxième heure), la formule sanguine montrait une anémie à 3.616.000 globules rouges, avec 56% d'Hb. et 8.700 globules blancs.

Le coeur n'était alors pas augmenté de volume. On percevait un rythme de galop à la pointe et un souffle systolique dans la région mésocardiaque, qui se prolongeait vers la pointe. Tachycardie fébrile; pas de cyanose.

L'hémoculture révèle des bacilles Gram - pris à tort pour des colibacilles. Un examen d'urines révèle en outre la présence de staphylocoque albus.

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés.

On pose le diagnostic d'endocardite avec emboli septiques cutanés, panaris purulent d'un orteil, gangrène d'un autre, embolus pulmonaire avec infarctus, et l'on institue d'emblée un traitement à la pénicilline (1.000.000 U/j.) pendant un mois, la pénicilline ayant été remplacée après un mois par la Duracilline (900.000 U), pendant trois semaines. Puis reprise de la pénicilline jusqu'à une durée totale de trois mois. En outre, pommade au Bénerva et à l'acétylcholine en applications sur les pétéchies et au Bépanthène pour favoriser l'épithélisation des panaris et de la gangrène.

Au coeur, le rythme de galop persiste à la pointe avec un léger frémissement et un souffle systolique apparaît dans la région mésocardiaque et à la base, à l'orifice aortique, se propageant dans l'artère sous-clavière. On perçoit aussi un léger souffle diastolique. La tension artérielle est à 11/2.

On pose le diagnostic d'endocardite infectieuse subaiguë avec insuffisance aortique.

L'anémie s'améliore le mois suivant, atteignant 3.912.000 gl. avec 65% d'hémoglobine et 8.500 gl. blancs. La sédimentation qui est encore à 72 mm. la première heure et 108 la seconde, tombera à 30 mm. et 62 mm. à la fin du même mois.

Aux souffles cardiaques déjà mentionnés vient alors s'ajouter un souffle systolique vasculaire qu'on perçoit au pli du coude et à la fémorale.

La persistance du rythme de galop incite à commencer une cure de digitaline qui est bien supportée, 3 jours par semaine, pendant des mois.

La tension artérielle tombe à 15/0, ce qui motive une épreuve de concentration et de dilution des urines en vue d'exclure une néphrite ou une néphrosclérose. L'épreuve de Volhard donna 1025/1001; pas de sédiment pathologique.

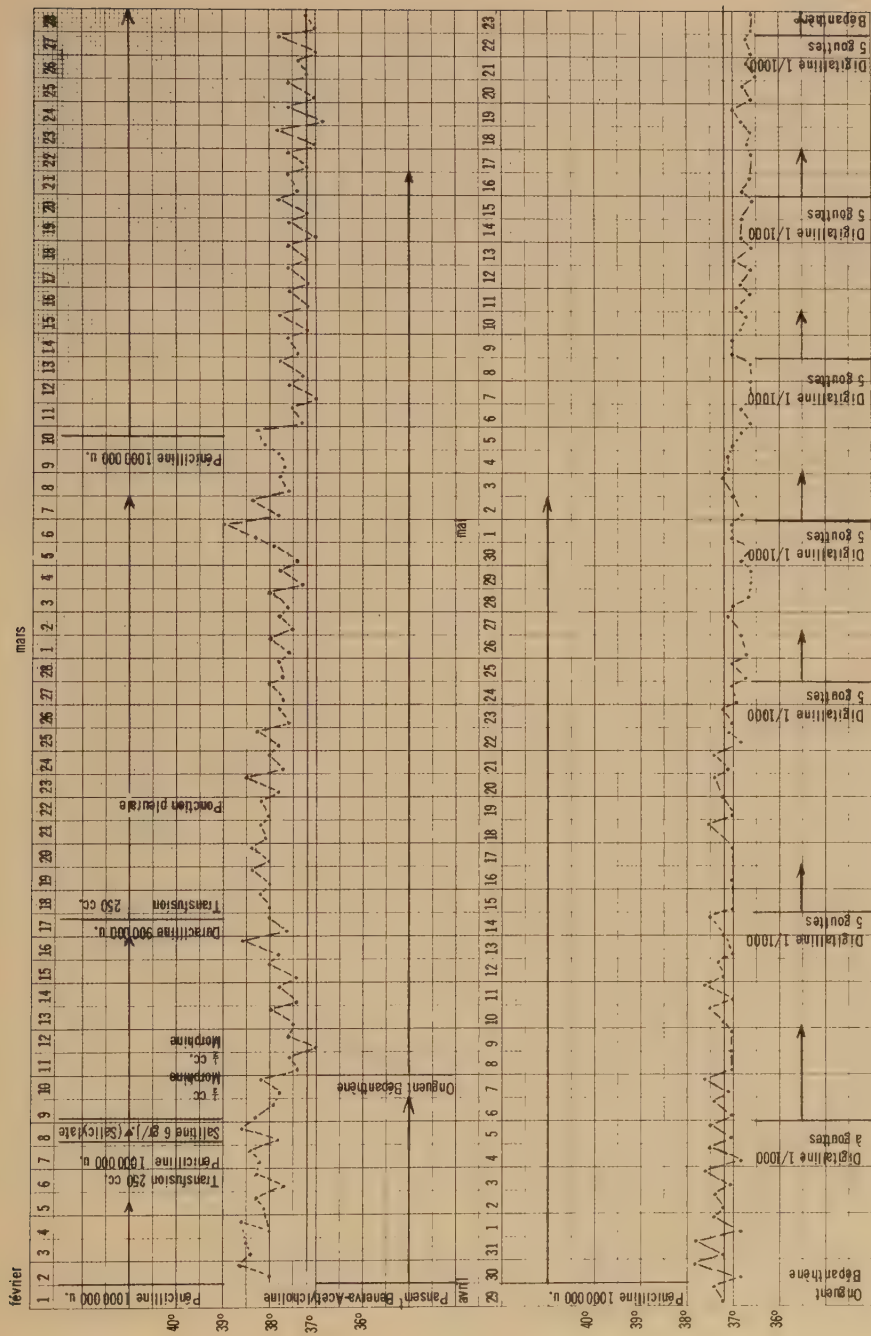
La sédimentation tombe à 10 mm. la première heure et 22 la seconde.

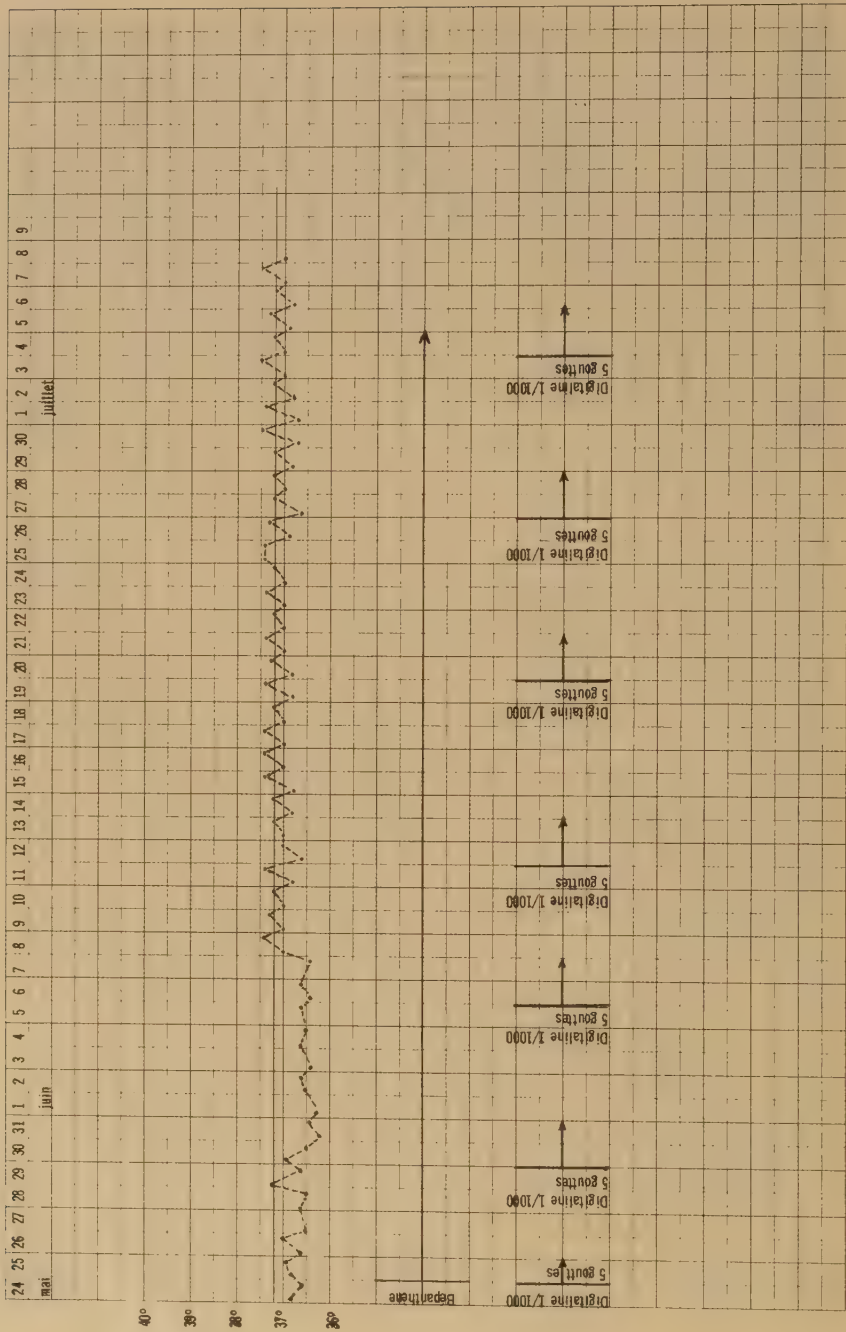
L'état de la patiente continue à s'améliorer progressivement et elle quitte l'hôpital après un séjour de 6 mois; depuis

lors, la température se maintient depuis deux mois à la normale, et le pouls est régulier, à 100/l'.

En résumé: Un cas d'endocardite subaiguë chez une enfant de 12 ans, se manifestant par des souffles cardiaques d'insuffisance aortique mésocardiaque et de la base, systolique et diastolique, des embolies septiques: pétéchies plantaires, panaris et gangrène des orteils, douleurs articulaires et thoracique avec épanchement séro-fibrineux, t° autour de 38° et hémoculture + (germes Gram -) ne cédant qu'après un mois 1/2 de traitement intensif à la pénicilline.

Si la guérison fut ainsi obtenue, l'état cardiaque demeure par contre précaire, les lésions valvulaires constituées étant malheureusement irréversibles. L'enfant conservera donc toute sa vie une lésion cardiaque qui restera, on peut l'espérer, longtemps compensée si elle se ménage, comme son état le requiert.





CONCLUSION

L'avenir apparaît aujourd'hui bien moins sombre qu'autrefois, en ce qui concerne le dénouement de l'endocardite infectieuse subaiguë.

On connaît maintenant bien tous les symptômes de la maladie, mais comme ils sont loin d'être tous pathognomoniques et au contraire souvent communs à plusieurs maladies, il faut toujours avoir présente à l'esprit la possibilité d'une endocardite infectieuse subaiguë, lorsqu'on se trouve en face d'une fièvre qui se prolonge plus d'une semaine, surtout si elle s'accompagne d'un souffle cardiaque, de pâleur et de fatigue intense.

Le diagnostic était autrefois souvent tardif, mais, depuis l'introduction des hémocultures et le perfectionnement de leur technique, on est devenu capable aujourd'hui, d'identifier d'emblée le germe responsable et c'est devenu un devoir d'y procéder sans retard dans tous les cas suspects et de commencer aussitôt le traitement par les antibiotiques.

On ne répétera en effet jamais assez que c'est de la précocité du diagnostic et de l'institution du traitement que dépend le succès de celui-ci.

La thérapeutique par la pénicilline et les divers antibiotiques, telle qu'elle a été mise au point par tant d'essais dans tous les pays, la détermination des doses requises grâce à l'estimation de la sensibilité des germes aux divers antibiotiques, de l'appréciation dans chaque cas, de la concentration sérique nécessaire pour être efficace et la mesure éventuelle du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques, lorsqu'on a à faire à une endocardite à entérocoques particulièrement résistants à la pénicilline, ont permis déjà d'élever le pourcentage des succès jusqu'à plus de 75%.

On peut certes espérer découvrir encore d'autres médicaments pour lutter contre l'infection capables d'évincer encore les souches les plus résistantes aux antibiotiques, la chirurgie cardiaque apporte également une chance nouvelle d'éliminer les séquelles cardiaques qui handicapent longtemps l'avenir des malades, après que les antibiotiques ont jugulé l'endocardite, et il n'est peut-être pas trop optimiste d'oser espérer, sinon que le pourcentage des guérisons atteigne jamais 100%, du moins que l'endocardite autrefois trop justement dénommée maligne, devienne une maladie curable désormais.

BIBLIOGRAPHIE

1. LIBMAN, E. and FRIEDBERG, C.K.: Subacute Bacterial Endocarditis, New York, Oxford University Press, 1941.
2. BRAMWELL, C.: Subacute Bacterial Endocarditis, The Lancet, 255, 1948, p. 481.
3. DONZELOT, E., KAUFMANN, H., LE BOZEC, J.M. et ESCALLE, J.E.: Pronostic immédiat et lointain de l'endocardite infectieuse subaiguë, Sem. Hôp. Paris, 29, 1544, mai 1953.
4. GELFMAN, R. and LEVINE S.A.: Incidence of acute and subacute bacterial endocarditis in congenital heart disease, Am. Journ. Med. Sci. 1942, 204, 324.
5. ZENIAN, F.D.: Subacute bacterial endocarditis in aged. Am. Heart Journ. 1945, 29, 661.
6. WILLIUS, F.A.: Cardiac Clinics; Clinic on subacute endocarditis afflicting aged patient. Proc. Staff Meeting, Mayo Clinic, 1940, 15, 270 and 1944, 19, 497.
7. FELDMAN, I. and TRACE, I.M.: Subacute bacterial endocarditis following the removal of teeth or tonsils. Ann. Int. Med. 1938, XI, 2124.
8. BERNSTEIN, M.: Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth: Report of a case, Ann. Int. Med. 1932, V, 1138.
9. ROBBINS, W.C. and THOMPSETT, R.: Treatment of Enterococcal Endocarditis and Bacteremia. Result of Combined Therapy with Penicillin and Streptomycin, The Amer. J. of Med., vol. X, 1951, p. 278.
10. COMBS, C.F.: Quart. J. Med. 1922-23, 16, 309.
11. CURSHMANN (1922), Münch. Med. Wschr., 69, 419.
12. BOYD, W.: A Textbook of Pathology, 1953, 6th edition, 312.
13. LOEHLEIN, M.: Ueber Hämorrhagische Nierenaffektionen bei chronischer ulzeröser Endokarditis, Med. Klin., 1910, 6, 375.
14. HARRISON, T.R.: Principals of Internal Medicine, 1952, 1333.

15. LEWIS, T. and HARMER, I.M.: Observations upon the rupture of minute vessele in the skin and upon the distribution of cutaneous hemorrhages and other skin lesions, Heart, 1926, XIII, 337.
16. JANEWAY, E.G.: Certain clinical observations upon heart disease, Med. News, 1899, LXXV, 257.
17. MERKLEN, P. and WOLF, M.: Participation des endothéliites artério-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente, Presse Médicale, 1928, 36, 97.
18. WEBER, F.P.: "Osler's sign" and certain cutaneous phenomena sometimes associated with heart disease. Quart. Journ. Med. 1912-1913, VI, 384.
19. COTTON, T.F.: Clubbed fingers as a sign of subacute infective endocarditis. Heart, 1923, IX, 1347.
20. KRINSKY, C.M. and MERRITT, H.H.: Neurological manifestations of subacute bacterial endocarditis. New Eng. Journ. Med., 1938, CCXVIII, 563.
21. BONNET, P. and BONAMOUR, G.: Les manifestations oculaires de l'endocardite maligne à évolution lente. Journ. de Méd. de Lyon 1936 XVIII, 191.
22. LUISADA, A.A.: Heart, 1948, 184.
23. DONZELOT, E., KAUFMANN, H. et MONTOUCHET, M.: Intérêt du cortisone dans le traitement des endocardites infectieuses à hémoculture négative. La sem. des Hôpitaux. 28, No 33, 2 mai 1952, p. 1371.
24. KAUFMANN, H., DELAUNAY, A. et VOISIN, G., cité par les précédents.
25. LICHTMAN, S.S. et BURMAN, W.: Treatment of subacute Bacterial Endocarditis, Present Status. J.A.M.A., 116: 286, 25 I 1941.
26. KELSON, S. and WHITE, P.D., New Method of Treatment of subacute bacterial endocarditis using sulfapyridin and Heparin in combination. Preliminary Report. Journ. Am. Med. Ass. 1939, 113, 1700.
27. LEACH, C.H. et collab.: Chemotherapy and Heparin in subacute bacterial Endocarditis, further experiences, Journ. Am. Med. Ass. 1941, 117, 1345.
28. LEVINE, S.A.: Clinical Heart Diseases, 1951, 4th edition, 180.
29. FRIEDBERG, C.K.: Revision of diagnostic criteria and therapy. J.A.M.A. oct. 14, 1950, vol. 144, p. 527-533.

30. BRAMWELL, C.: op. cit. sous 2.
31. LEVINE, S.A.: op. cit. sous 28.
32. LOEWE, L.: Combined Use of anti-infectives and anti-coagulants in treatment of subacute bacterial endocarditis. Bull. New-York Acad. Med., 1945, 21, 59.
33. DAWSON M.H. and HUNTER, T.H.: Treatment of subacute bacterial endocarditis, with penicillin; results in 20 cases.
34. BLOOMFIELD, A.L.: Treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin, Journ. Clin. Invest., 1945, 24, 251.
35. HERRING, A.C. and DAVIS, W.M.: Penicillin Treatment of subacute bacterial endocarditis, Report of eighteen consecutive cases, J.A.M.A., 6 nov. 1948, vol 138, No 10, p. 726.
36. ROBBINS, W.C. and THOMPSET, R.: op. cit. sous 9.
37. BEYER, K.H. and coll.: J. Pharmacol., 91, 272 (1947).
38. HUNTER, R.B. and WILSON, W.M.: Lancet, 1948, ii, 601.
39. DONZELOT, E., KAUFMANN, H. et ESCALLE, J.E.: Le traitement des formes graves d'endocardite infectieuse subaiguë par la perfusion intraveineuse de pénicilline associée à l'héparine et à la caronamide., Presse Médicale, 1949, No 21, 290.
40. BOGER, W. and CROSSON, J.W., 1950, Amer. J. Med. 9, 35.
41. WALKER, W.F. et HUNTER, R.B.: 1951, Lancet, ii, 104.
42. BAKER, G.P. and Th. PILKINGTON: Benemid in the Treatment of streptococcal endocarditis. The Lancet, 263, 5 VII 1952, No 2, p. 98.
43. FRIEDMAN, M., HAMBURGER, W.W. and KATZ, L.N.: The Use of Heparin in the therapy of subacute bacterial Endocarditis. J.A.M.A. 113, 702, nov. 1939.
44. HERRING, A.C. and DAVIS, W.M.: op. cit. sous 35.
45. LEVY, L. and MC KRILL, N.: Results in the Treatment of subacute bacterial endocarditis. Arch. of Int. Med. 77, 1946, p. 367.
46. HARVEY, J.C., MINK, G.S. and SCHAUB, I.G.: Clinical Experience with Aureomycin, J. Clin. Investigation 28, 987, 1949.
47. LONG and associates: The Experimental and Clinical Use of Polymyxin, Chloromycétin and Aureomycin. California Med., 70: 157, 1949.

48. BRAINERD, H.D.: What's new in aureomycin and other antibiotics. California Med. 71, 9, 1949.
49. DOWLING, H.F. et coll.: Aureomycin in various infections. M. ann. District Columbia, 18, 335, 1949.
50. SYDNEY, O.HUGH'S.: Subacute bacterial Endocarditis Success/fully treats with Aureomycin, The American Journal of Medicin, vol. X, 1951, p. 402.
51. CURTIN, M.: Chloramphenicol in subacute Bacterial Endocarditis. Lancet, 2: 804, 1950.
52. DE SWIET, J.: Subacute bacterial Endocarditis due to Salmonella Typhimurium, Brit. M.J., 2: 1155, 1949.
53. KANE, L.W. et FIMM, J.J.: The Treatment of subacute Bact. Endoc. with Aureomycin and Chloromycetin. New England J. Med. 244: 623, 1951.
54. SPRING, M. and WARDELL, H.: Tetralogy of Fallot with subacute bacterial Endocarditis successful Treatment with Chloromycetin, Amer. Heart Journal, vol. 43, 1952.
55. GRAY, I.R. and STOKES, E.J.: Actinomyces Muris Endocarditis treated with Chloramphenicol (Chloromycetin), Brit. Heart, J. 13: 247, 1951.
56. DEROT, M., KAHN, J. et MARALTON, A.: Maladie d'Osler guérie par l'érythromycine employée à doses fortes et prolongées. Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris, 4ème série, 1954, 12, XII, p. 163.
57. HUNTER, T.H.: Use of Streptomycin in Treatment of bacterial Endocarditis. Am. J. Med. 2, 436, 1947.
58. SPICER, S. and BLITZ, D.: A study of the response of bacterial populations to the action of penicillin; a quantitative determination of its effect on the organism. J. Lab. and Clinic. Med. 33: 417, 1948.
59. SIGUIER, F., WELTI, J.J., LEMENAGER et CHIMENES: Maladies d'Osler à entérocoques; Leur comportement variable à l'égard des antibiotiques. Importance de la recherche du pouvoir bactéricide. Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. de Paris, 69: 52-56, 9-16 I 1953.

60. MORIN, M., LAFON, J., GRAVELEAU, J., AICARDI, J., ACAR, J. et LAPLANE, D.: Deux cas à entérocoques. Guérison par l'association pénicilline-streptomycine après échec des bactériostatiques. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 69, 1953, 23 I p. 92.
61. LOWELL, A. RANTZ: Bacteroides Endocarditis. Report of a case successfully treated with terramycin., J.A.M.A., vol. 147, No 2, p. 124, 1951.
62. RUBENSTEIN, Edw. and AUSTIN, P.G.M.: Unit. Stat. Air Force, The combined Use of Aureomycin and Terramycin in the Treatment of subacute Enterococcal Endocarditis. Amer. Heart. Journ. vol. 43, 1952, p. 922.
63. BILLIOTTET et J. EZANO: Sur un cas de maladie d'Osler ayant résisté à la pénicillinothérapie à doses moyennes. Succès de la terramycine. Soc. Med. Hôp. Paris, 4 mai 1951.
64. ABOU'T, cité par BRAMWELL, sous 2.

